

Multippel sklerose og ernæring

Prosjektoppgave av Hilde Heiro H-03

Veileder: Elisabeth Gulowsen Celius

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Innledning.....	4
Metoder	5
Resultater.....	6
Flerumettede fettsyrer	6
Metabolisme	6
Kliniske studier	6
Tabell 1: Intervensjonsstudier omega-6-fettsyrer	11
Tabell 2: Intervensjonsstudier omega-3-fettsyrer	12
Biokjemiske studier og studier på dyremodeller.....	12
Vitamin D.....	13
Metabolisme	13
Epidemiologi	13
Biologiske mekanismer	14
Serumnivå.....	14
Vitamin D tilskudd	16
Dyremodeller.....	17
Tabell 3: Intervensjonsstudier vitamin D	17
Tabell 4:Case-control studier vitamin D	18
Jern	19
Vitamin B12	20
Gluten	20
Antioksidanter og andre vitaminer	20
Diskusjon.....	21
Konklusjon	23
Referanser.....	24

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS). Migration studies and the geographic distribution of MS suggest that environmental factors take part in the risk of MS. Many MS patients use diets or dietary supplements. The aim of this literature study is to examine the scientific evidence for the role of nutrition in multiple sclerosis.

Vitamin D, polyunsaturated fatty acids (PUFAs), iron, gluten, antioxidants and vitamin B12 all have biologic mechanisms that could explain a possible effect on MS. Studies on allergic encephalomyelitis (EAE), an animal model of MS, show protective effects of vitamin D, ω -6-fatty acids and antioxidants. Some clinical data suggest beneficial effects of vitamin D and PUFA supplements. There is not enough data on iron, vitamin B12, gluten or antioxidants to be able to draw valid conclusions.

There is not enough evidence to recommend dietary supplements to MS patients today. Many studies suggest possible beneficial effects and further large randomized controlled trials (RCTs) are needed to assess the effectiveness of dietary interventions. MS patients should follow the same dietary recommendations as the rest of the population. It can be considered to screen MS patients for certain deficiencies.

Innledning

Multipel sklerose (MS) er en autoimmun, kronisk demyeliniserende sykdom som rammer sentralnervesystemet (CNS). Om lag 8000 nordmenn har sykdommen.¹ Prevalensen øker med økende avstand fra ekvator i begge hemisfærer. Kvinner rammes hyppigere enn menn og den debuterer oftest i 20- 50 års alderen.

Etiologien er ukjent, men mye tyder på at den er en kombinasjon av genetikk og epidemiologiske faktorer. Forekomsten er høyere hos familiemedlemmer av MS pasienter enn i normalbefolkningen (20-40 ganger). Konkordansen mellom eneggede tvillinger er 30 % og sykdommen er assosiert med vevstypen HLA DR2. Flere miljøfaktorer kan tenkes å ha betydning for utviklingen, blant annet diskuteres flere virus, stress, sollys og kostholds faktorer. Sykdommen er vanligvis roligere under graviditet med økt anfallshyppighet post-partum.⁴ Mennesker som migrerer fra et område med høy risiko for MS til et område med lav risiko får mindre risiko for MS. Mennesker som migrerer fra områder med lav risiko til områder med høyere risiko beholder den lave risikoen til opprinnelsesstedet. Data på alder for migrering antyder at grunnlaget for risiko for sykdommen først og fremst blir lagt i de første to tiår av livet.²

Oppfattelsen av patogenesen er at potensielt autoaggressive CD4+ T-hjelper lymfocytter type 1 (Th1) aktiveres utenfor sentralnervesystemet. Disse passerer blod-hjerne barrieren og induserer en inflammasjon via proinflammatoriske cytokiner som interferon- γ , TNF- α og TNF- β . Dette gir lokal vevsdestruksjon av myelin og oligodendrocytter i CNS. Fokale nevrologiske symptomer utvikles typisk i løpet av få dager og type symptomer er avhengige av hvor i sentralnervesystemet lesjonene er lokalisert. De vanligste symptomene er blant annet parestesier, kraftnedsettelse, opticusnevritt og fatigue. Forløpet av sykdommen har store variasjoner. Man skiller mellom primær progressiv (PP) MS (20% av pasientene) hvor man gradvis blir dårligere og relapserende-remitterende (RR) MS (80% av pasientene) hvor man har eksaserbasjoner med hel eller delvis remisjon. RRMS kan utvikle seg videre til sekundær progressiv (SP) MS (80% av RRMS-pasientene).⁴

For å diagnostisere MS kreves en kombinasjon av kliniske symptomer, funn av lesjoner på MR caput og oligoklonale IgG bånd i cerebrospinalvæsken (McDonald kriteriene)³. Det finnes ingen kurativ behandling. I nyere tid har immunmodulerende behandling vist seg å kunne redusere hyppigheten av eksaserbasjoner og forsinke utviklingen. I dag er førstevalg interferon- β og glatirameracetat. Akutte eksaserbasjoner kan avkortes med glukokortikoidbehandling.⁴ Natalizumab (Tysabri) er andrevalg som sykdomsmodifiserende behandling ved svært aktiv eller raskt utviklende RRMS til tross for behandling med et beta-interferon eller glatirameracetat.⁵

Sykdomsutvikling kan måles ved hjelp av Expanded Disability Status Scale (EDSS). Den deles inn i 8 funksjonssystemer hvor en nevrolog gir en score i hver av disse etter pasientens funksjon, hvor høy score er assosiert med større grad av uførhet.⁶

En tysk undersøkelse om MS pasienters bruk av alternativ terapi viste at 70 % hadde benyttet seg av dette. 41 % hadde modifisert dietten sin og 37 % brukte omega-3.⁷ Teorien om at kosthold har betydning for utviklingen av MS kom på banen da Swank *et al.*⁸ allerede i 1952 publiserte en artikkel som analyserte insidensen av MS i forskjellige geografiske regioner i Norge. De fant en høyere insidens i innlandet sammenlignet med kystområdene og satte dette i mulig sammenheng med et større fiskeinntak og dermed større inntak av flerumettede

fettsyrer. Mange studier er siden blitt gjort på temaet. Epidemiologiske studier støtter en slik teori⁹, men intervensjonsstudiene er små og med flere mulige feilkilder^{23,15}. Flere patofysiologiske mekanismer har blitt foreslått som forklaringsmodell for en effekt av flerumettede fettsyrer på MS, som immunmodulerende og anti-inflammatoriske effekter¹⁰, effekter på mikrosirkulasjon¹¹ og effekter relatert til deres rolle i myelinmembranen.

Vitamin D og MS finnes det også etter hvert en del forskning på. Den store geografiske variabilitet i prevalensen med høyere forekomst av MS jo lenger fra ekvator man bor er satt i sammenheng med eksponering for sollys. UV-lys har selv immunosuppressive effekter og kan være med på å forklare fenomenet¹⁴, men i tillegg er sollys den største kilden til vitamin D for folk flest.¹² Fisk er en god kilde til vitamin D, og kan dermed passe med den mulige sammenhengen observert mellom et kosthold med fisk og fiskeolje og lavere risiko for MS. Vitamin D har en rolle i immunforsvaret. Vitamin D reseptor (VDR) er funnet i monocytter, antigenpresenterende celler og aktiverte lymfocytter.³⁸ Vitamin D øker proliferasjonen av lymfocytter og reduserer produksjonen av proinflammatoriske cytokiner.⁵⁹ MS pasienter har lavere benmasse tetthet og større risiko for brudd.³⁸ I tillegg til et lavt inntak av vitamin D kan dette skyldes immobilitet, kortikosteroider og færre soltimer grunnet varmeintoleranse og fatigue.⁵⁹ Det har blitt foreslått av vitamin D også har en rolle i andre autoimmune sykdommer som diabetes type I, reumatoid artritt og inflammatorisk tarmsykdom.³⁵

Det har vært interesse for også andre kostholdsfaktorer i forhold til MS, som gluten, vitamin B12, jern, antioksidanter og andre vitaminer, men om disse finnes det både mindre volum og mindre overbevisende data. Vitamin B12 er nødvendig i syntesen av myelin og mangel gir nevrologiske symptomer som kan minne om symptomer ved MS. Frie radikaler og oksidativ stress har roller i inflammatoriske prosesser og kan være involvert i patogenesen til MS.¹⁵ Jern har en rolle i oksidativ metabolisme og er en kofaktor i syntesen av neurotransmittere og myelin.⁵⁷ Dietter høye på gluten og melk er vanligere i områder med høyere MS prevalens. Det kliniske forløpet i MS med eksaserbasjoner og remisjoner ligner på forløpet til mange allergiske sykdommer.¹⁵

Denne oppgaven gir en oversikt over hva som finnes av litteratur og studier om MS og forskjellige faktorer i kostholdet både som forebyggende og behandlende midler.

Metoder

Litteratursøk i PubMed og Cochrane ble gjort ved flere anledninger, det siste søket ble foretatt 25.08.2008. Søkeordene var "multiple sclerosis" and "nutrition", "diet", "dietary", "vitamin", "antioxidant", "folate", "lipids", "PUFA" (polyunsaturated fatty acids), "gluten", "iron". Artikler skrevet på engelsk og norsk publisert fra og med 2004 ble sett nærmere på og valgt ut skjønnsmessig etter å ha lest abstract. Mest vekt er lagt på nyere oversiktsartikler. I tillegg er relevante referanser i de utvalgte artiklene brukt. Tips om artikler fra veileder og kolleger er også sjekket ut og tatt med hvis de har vært tilgjengelige og ansett som relevante. Artikler jeg ikke har fått tak i via Universitetet i Oslos elektroniske abonnementer har blitt utelatt.

Resultater

Flerumettede fettsyrer

Metabolisme

Essensielle flerumettede fettsyrer finnes i to hovedklasser, ω -3 som det finnes mye av i fisk og ω -6 som vi finner mest i planteoljer og kornprodukter. Linolsyre (18:2, ω -6) og α -linolensyre (18:3, ω -3) utgjør startpunkter for en rekke ulike fettsyrer. De to typene essensielle flerumettede fettsyrer benytter samme enzymer for avmetning og kjedeforlengelse, men affiniteten er vanligvis større for ω -3-fettsyrene. Fettsyrer har en rekke funksjoner som isolasjon, energikilde, komponenter i membraner, transport- og lagerfunksjon for kolesterol og fettløselige vitaminer med mer. Essensielle fettsyrer med 20 karbonatomer er også forløpere for eikosanoider som for eksempel prostaglandiner og leukotriener. Ved essensiell fettsyremangel endres fettsyremønsteret i ulike lipider. I vestlig kosthold er inntaket av ω -6-fettsyrer betydelig høyere enn inntaket av ω -3-fettsyrer.

Teoretisk kan flerumettede fettsyrer ha en funksjon i inflammasjonsrelaterte sykdommer gjennom de antiinflammatoriske og immunmodulerende effektene via leukotriener og prostaglandiner. De eikosanoidene som dannes fra EPA (eikosapentaensyre, ω -3) er ofte mindre potente enn eikosanoidene som dannes fra arakidonsyre (ω -6). Inntak av store mengder fiskeolje vil føre til redusert frigjøring av interleukin-1 (IL-1) og tumor nekrosefaktor (TNF) fra hvite blodlegemer.¹³

Myelin består av 75-80% lipider hvor flerumettede fettsyrer er en viktig komponent.¹⁴ Ω -3-fettsyrer er også en bestanddel i myelin og kan ha en rolle i myelinets dannelse og vedlikehold. Harbige og Sharief¹⁰ foreslår at feil i reguleringen av ω -6-fettsyremetabolismen og cytokiner har betydning for sykdomsprogresjonen ved MS.

Kliniske studier

The Cochrane Collaboration publiserte i 2007 en gjennomgang av forskningen gjort på MS og kosthold¹⁵. De fokuserte på flerumettede fettsyrer, vitaminer, antioksidanter og allergenfrie dietter. Alle disse har mulige patofysiologiske mekanismer som kan forklare en innvirkning på MS.

Kriteriene artikkelforfatterne brukte for inklusjon var at forsøkene skulle være randomiserte kontrollerte forsøk (randomised controlled trial- RCT) eller kontrollerte kliniske forsøk. Observasjonsstudier (for eksempel kohort-, case-control- og tverrsnittsstudier) ble vurdert. Studier med historiske kontroller og ikke-kontrollerte pre-post evalueringer ble ekskludert. Pasientene i studiene skulle ha klinisk sikker MS etter etablerte kriterier. RR- og kronisk progressiv (KP) MS ble inkludert. Intervensjonene var i form av råd eller instruksjoner eller diett og kosttilskudd. Utfall ble målt i sykdomsprogresjon og pasientrapportert utfall. Etter disse kriteriene ble totalt 6 studier på PUFAs inkludert. Ingen artikler om vitaminer, antioksidanter eller allergenfrie dietter oppfylte inklusjonskriteriene.

Artikkelforfatterne mener at design og kvalitet i de inkluderte studiene var dårlig. Forsøkene inkluderte få pasienter med ulik sykdomsvarighet og alvorlighetsgrad, brukte ulike typer og doser av PUFAs og hadde ulike intervensjonsperioder. Noen av studiene hadde også stort frafall som ikke ble inkludert i analysene. Videre var data på compliance svært begrenset.

Den tidligste studien i The Cochrane Collaborations gjennomgang var en dobbeltblind kontrollert studie fra 1973 gjort på tilskudd av linolsyre hos MS pasienter.¹⁶ 87 MS pasienter fra London og Belfast ble inkludert i studien. Alle pasientene kunne gå. 2x30ml oljemikstur ble tatt hver dag i to år. Pasientene ble randomisert i to grupper. En gruppe (n=36) fikk solsikkeolje med høyt innhold av linolsyre. Den andre gruppen (n=39) fikk olivenolje med høyt innhold av oljesyre (18:1, ω -9), en ikke-essensiell enumettet fettsyre som kroppen kan syntetisere selv fra mettede fettsyrer. Pasientene ble vurdert ut fra Kurtzke score. I tillegg ble det målt blodplateadhesjon og serum fettsyrer.

Tolv pasienter fullførte ikke studien. Det var ingen relevante forskjeller mellom gruppene bortsett fra at sykdomsvarigheten var lengre i behandlingsgruppen enn i kontrollgruppen i London. Alvorlighetsgraden av eksaserbasjonene var signifikant forskjellig mellom de to gruppene. I kontrollgruppen var eksaserbasjonene omtrent dobbelt så alvorlige, varte lenger og var hyppigere. Forskjellen i hyppighet kunne tilskrives et lite antall individer i olivenoljegruppen som hadde flere eksaserbasjoner og den observerte forskjellen kan derfor være tilfeldig. Plateadhesjon var også her som vist i tidligere studier, større hos MS pasienter enn hos friske kontroller studert tidligere. I løpet av studien viste plateadhesjonen ingen videre signifikante endringer. Linolsyregruppen hadde forøkede verdier av serum linolsyre, mens olivenoljegruppen hadde tilnærmet uendrede fettsyreverdier. Dette bekrefter tidligere funn om at det ikke er noen defekt i opptaket av linolsyre hos MS pasienter.

Bates *et al.*¹⁷ ville gjøre en større studie som bygde videre på resultatene til Millar *et al.*¹⁶ I 1977 rapporterte de fra første del av denne studien hvor 152 pasienter med KPMS hadde deltatt i en dobbeltblind, randomisert studie. Pasientene ble delt inn i fire grupper hvor gruppe A daglig fikk kapsler med 360 mg linolensyre og 3,42 g linolsyre. Gruppe C fikk daglig 11,5 g linolsyre som pålegg. Gruppe B og D var kontrollgruppene til henholdsvis gruppe A og C og fikk kapsler eller pålegg med oljesyre. Det fantes ingen signifikante forskjeller mellom de fire gruppene etter forsøksperioden på 2 år i antall pasienter som ble bedre/verre eller i antall eksaserbasjoner.

Året etter kom resultatene fra resten av studien. Bates *et al.*¹⁸ hadde inkludert 116 pasienter med RRMS i en tilsvarende 2-årig studie om effekten av flerumettede fettsyrer på sykdommen. Pasientene var også her delt inn i 4 grupper: Gruppe A fikk daglig kapsler med en blanding av linolsyre (2,92 g) og γ -linolensyre (ω -6, 0,34 g), gruppe C fikk 23 g linolsyre daglig som pålegg og gruppe B og D var kontrollgruppene. Pasientene ble vurdert etter Kurtzke Disability Status Scale, eksaserbasjoner ble notert og blodprøver av et tilfeldig utvalg ble tatt for måling av fettsyrer. Tolv pasienter falt tidlig fra studien.

I gruppe A hadde signifikant flere blitt verre enn bedre i løpet av studien. Pasienter som hadde blitt verre var også signifikant større enn i gruppe B.

Hyppigheten av eksaserbasjoner var ikke signifikant forskjellig mellom de fire gruppene. Pasienter i gruppe C hadde eksaserbasjoner av signifikant kortere varighet og alvorlighetsgrad enn i gruppe D. Serum linolsyre økte signifikant i gruppe C. Denne studien konkluderte med at 20 gram linolsyre per dag kan ha en positiv effekt på varighet og alvorlighet av eksaserbasjoner, mens lave doser ikke har samme effekt.

Bates *et al.*¹⁹ har gjort en dobbeltblind kontrollert studie på ω -3-fettsyrer. 312 pasienter med RRMS ble randomisert i to grupper. Begge gruppene fikk kostholdsråd for å øke inntak av ω -6-fettsyrer. Intervensjonsgruppen (n=155) fikk i tillegg daglig kapsler med 1,71 g EPA (eikosapentaensyre, ω -3) og 1,14 g DHA (dokosaheksaensyre, ω -3). Kontrollgruppen (n=157) fikk kapsler med olivenolje som inneholdt oljesyre. Alle kapslene inneholdt også 0,5 IU

vitamin E. 292 pasienter fullførte de to årene studien varte. Av de 20 som ikke fullførte døde en og 19 trakk seg eller ble ikke fulgt opp. I intervensjonsgruppen ble 66 pasienter verre og 79 forble uendret eller ble bedre mot kontrollgruppen hvor 82 pasienter ble verre mens 65 var uendret eller bedre. Forskjellen var ikke signifikant. En egen analyse ble gjort på pasientene med kortvarig og lite alvorlig sykdomsforløp. Her ble samme positive trenden ble funnet i intervensjonsgruppen, men forskjellene var ikke signifikante.

Paty *et al.*²⁰ ga 76 MS pasienter (RR og KP) daglig tilskudd av 17 g linolsyre (n=38) eller 21 g oljesyre (n=38) i en dobbeltblind randomisert studie i 30 måneder. De fant ingen effekt på sykdomsprogresjon, eksaserbasjonsrate eller alvorlighetsgrad av eksaserbasjonene. På grunn av de avvikende resultatene i studiene til Bates, Millar og Paty gjorde Dworkin *et al.*²¹ en reanalyse av studiene. Det ble konkludert med at pasienter som hadde god funksjon ved intervensjonens start hadde en bedre prognose enn kontrollene. Behandlingen med linolsyre reduserte også alvorlighetsgrad og varighet av eksaserbasjoner uavhengig av funksjonsnivå og sykdomsvarighet.

Weinstock-Guttman *et al.*²² gjorde en ettårig dobbeltblind, randomisert intervensjonsstudie med ω -3-fettsyretilskudd hos MS pasienter. 31 pasienter med RRMS som var under behandling ble randomisert i to grupper hvor en fiskeoljegruppe (FO) fulgte en lavfettdiett (15% fett) med tilskudd av ω -3 fiskeolje og en olivenoljegruppe (OO) fulgte American Heart Association step 1 diett ($\leq 30\%$ fett) med olivenolje tilskudd. Effekten av ω -3 fettsyrer kan i denne studien ikke klart skilles fra en effekt av lavfettdietten i seg selv. Pasientene kjente andel fett i dietten, men ikke hva slags tilskudd de fikk. I tillegg fikk alle pasientene tilskudd av vitamin E, multivitaminer og kalsiumtilskudd. Vurderingen ble gjort ut fra EDSS. Legen som foretok denne vurderingen var blindet, men legen ansvarlig for dokumentasjon av eksaserbasjoner var ikke blindet for diettintervensjonene. I tillegg fylte pasientene ut Quality Of Life (QOL) spørreskjemaer og blodprøver ble tatt.

Studien hadde stort frafall, åtte pasienter fullførte ikke. Compliance til dietten lå i begge grupper mellom 65% og 70%. Vekttapet var størst i FO-gruppen, mens OO-gruppen gikk noe opp i vekt. OO-gruppen opplevde mindre fatigue etter 6 måneder, forskjellen var signifikant. Begge gruppene hadde en nedgang i atakk-rate sammenlignet med 1 år før studien. Lipidprofilene viste ingen signifikante forskjeller, heller ikke i pro-inflammatoriske cytokiner eller leptin (hormon som regulerer matlyst). En minkning i mettede fettsyrer ble målt i begge grupper, med mest nedgang i OO-gruppen. Nivåene korrelerte med følelsen av fatigue, noe som antyder en mulig sammenheng mellom fatigue og høyere nivåer av mettede fettsyrer. Olivenolje er også kjent for å ha anti-inflammatoriske og immunmodulerende effekter. Etter 6 måneder følte FO-gruppen seg signifikant bedre fysisk og emosjonelt. En trend til fordel for FO-gruppen ble opprettholdt gjennom studien.

Studiens konklusjoner blir at begge lavfettdiettene har potensiale til å forbedre subjektiv følelse av fysisk og emosjonell sykdomsbyrde, men FO-dietten hadde mest lovende resultater. Til tross for få pasienter og to samvirkende intervensjoner, konkluderes det med at ω -3 kan ha en tilleggseffekt til annen medikamentell behandling. Begge gruppene hadde mulig kointervensjon med tilskudd av vitamin E, multivitamintablett og kalsium.

Coo og Aronson¹⁴ har gjennomgått studier som undersøker sammenheng mellom MS og fettsyrer. De benytter tre kriterier for plausibilitet: 1. Er faktoren forenlig med en eller flere epidemiologiske faktorer for MS? 2. Har en biologisk mekanisme blitt postulert for mekanisme for påvirkning av MS med støttende eksperimentelt bevis? 3. Finnes det støttende

eksperimentelle bevis for faktorens rolle i utviklingen av dyremodeller av MS? Etter disse kriteriene fant de beviset for betydningen av inntak av fettsyrer i kosten som "fair", det vil si at den møtte 2 av 3 kriterier eller ett kriterium og at eksperimentelt bevis finnes for rolle i sykdomsaktivitet i MS eller dyremodeller av MS.

Mengde epidemiologisk bevis ble vurdert som utilstrekkelig da kun 2 analytiske studier hadde presise mål av fettsyreinholdet i kosten.

Nordvik *et al.*²³ har gjort en liten studie på effekt av tilskudd av ω -3 fettsyrer. Bakgrunn for studien er andre studier som har vist at MS pasienter har lavere nivåer av flerumettede fettsyrer enn kontroller. Studien var en åpen, ukontrollert intervensjonsstudie. 16 nylig diagnostiserte pasienter med RRMS uten annen aktiv behandling fikk tilskudd av fiskeolje (5 ml Møllers tran), et vitamin B kompleks, 200 mg vitamin C i tillegg til generelle kostholdsråd. Resultater ble målt ut fra EDSS, antall atakker og blodprøver. Studien varte i 2 år.

Plasma fosfolipidkonsentrasjonen av ω -3 økte signifikant i løpet av studien. ω -6 fettsyrer, med unntak av arakidonsyre, ble signifikant redusert. Disse forandringene er typiske for økt inntak av fisk og fiskeleverolje og bekrefter at pasientene fulgte studiens opplegg. Serumkonsentrasjonen av retinol (vitamin A) minket. Vitamin B12 ble signifikant økt. To pasienter opplevde eksaserbasjoner (1 hver). Dette er en signifikant reduksjon i eksaserbasjonsraten. EDSS score ble signifikant redusert. Elleve pasienter forbedret resultatet, fire var uforandrede og en ble verre. Det er mulig at noen pasienter var i en platåfase av en remisjon ved studiens begynnelse og derfor opplevde en spontan forbedring. Tidligere studier har vist en positiv effekt av økt inntak av ω -3 med færre og mildere eksaserbasjoner, men har ikke vist forbedret EDSS. I disse tidligere studiene har pasientene også økt sitt inntak av ω -6 fettsyrer, det ble ikke gjort i denne studien.

Det høye innholdet av flerumettede fettsyrer i CNS gjør det utsatt for angrep av frie radikaler. Tilskudd av antioksidanten vitamin C sammen med ω -3 kan ha betydning for bedringen observert i studien, men vitamin C i store doser kan fungere som en pro-oksidant. De to pasientene som opplevde eksaserbasjoner var de eneste to røykerne i studien. Dette kan være tilfeldig, men kan også gjenspeile en sammenheng mellom oksidativt stress og sykdomsaktivitet da røyking gir økt produksjon av frie radikaler.

I denne studien ble kjemiske parametre for vitamin D ikke målt. Flere sammenblandende faktorer som røykevaner, andre vitamintilskudd og endring i ω -6-fettsyrer kan ha innvirket på resultatet. Studien er avhengig av compliance og riktig kostrapportering.

Nurses' Health Study I og II var to store kohortstudier som fulgte henholdsvis 92 422 kvinner i 14 år (1980-1994) og 95 389 kvinner i 4 år (1991-1995). En studie undersøkte fettinntak hos pasienter som fikk MS diagnosen i løpet av studien²⁴. Totalt ble 195 nye tilfeller av MS dokumentert. For de nye tilfellene av MS ble kosten nærmere analysert ved hjelp av kostholdsskjemaer som hadde blitt fylt ut gjennom begge studiene. Inntak av total energi, totalt fett, animalsk fett, vegetabilsk fett, mettet fett, enumettet fett, ω -6-fettsyrer, transfett og kolesterol var ikke signifikant assosiert med risiko for MS. Animalsk fett hadde en signifikant invers sammenheng med MS risiko i NHS II, men ikke i NHS. Linolensyre var ikke-signifikant assosiert med lavere risiko for MS i begge studiene. Inntak av oljesyre, arakidonsyre, ω -3-fettsyrer, EPA og DHA var ikke assosiert med MS risiko. Inntak av meieriprodukter, fisk, rødt kjøtt, fjærkre og behandlet kjøtt viste heller ingen sammenheng.

På grunn av studiens prospektive design blir hukommelse- og seleksjonsbias mindre sannsynlig. Høy grad av oppfølging minimerer risiko for at ulik oppfølging har påvirket

resultatene. Symptomer på MS kan ha ført til endring av kosthold før diagnosen er stilt. Confounding av ukjente variabler kan ikke ekskluderes.

Swank²⁵ startet en studie mellom 1948 og 1952 hvor de ga 144 MS pasienter en lavfett diett. Av disse fulgte 70 pasienter strengt dietten og spiste mindre enn 20 gram fett daglig. 74 pasienter reduserte fettinntaket, men spiste likevel over 20 gram fett daglig. Pasientene ble fulgt tett de første to årene, deretter med lengre intervaller i 22 år til. Totalt varte studien 34 år. I løpet av denne perioden døde 23 pasienter i gruppen som spiste minst fett, hvorav 14 (20%) døde av MS. 58 pasienter døde i gruppen som spiste over 20 g fett, hvorav 45 (61%) var på grunn av MS. De 63 gjenværende pasientene fortsatte med samme matvaner og total varighet på forsøket ble for dem 50 år. I de siste 15 årene ble ikke pasientene fulgt opp. I år 2000, etter 50 år, fikk de igjen kontakt med 15 av pasientene fra 34-års oppsummeringen. Disse var nå mellom 72 og 84 år og 13 av dem var oppegående og levde normalt. De siste to trengte hjelp til å gå.

Størst fordel ble observert hos pasientene med god funksjon ved studiens start. Endring i dietten selv etter 5-10 år ga i nesten alle tilfeller en reaktivering av sykdommen.²⁶ Swanks teori om mekanismen til dietten er at fett i kosten blir redusert til kylomikroner i blodet. Disse klumper seg sammen og danner aggregater. Aggregater av umettet fett er relativt små og løst sammensatt og kan nære vevet via kapillærer. Mettet fett danner større aggregater som er tettere bundet sammen. Disse kan få problemer med å passere kapillærer og vevet kan risikere å ikke få adekvat næring og dermed fungere dårligere. Når dette forekommer i sentralnervesystemet fører det til MS.¹¹

I tillegg til å spise en fettredusert kost fikk pasientene tilskudd av torskelerolje (5g) som er rik på EPA og DHA. Det var derfor ikke bare en reduksjon av mettet fett, men også en endring i ratioen mellom mettet og umettet fett. Det kan ikke trekkes sikre konklusjoner fra denne studien da den er liten, ikke har noen kontrollgruppe og ikke har noen målinger av biokjemiske eller biologiske data til å forklare mekanismene.²⁷ Det er ikke forklart hvorfor bare 15 pasienter var igjen etter 50 år og hvilken gruppe de tilhørte og det er ikke klart hva som menes med død på grunn av MS.

Tabell 1: Intervensjonsstudier omega-6-fettsyrer

Studie	Pasienter	Design	Intervensjon	Placebo	Varighet	Annet	Resultat
Millar ¹⁶ 1973	87 pasienter med RRMS fra London og Belfast	RCT	N=36 Solsikkeolje med 8,6 g linolsyre	N=39 Olivenolje med oljesyre	2 år	Frafall: 12 stk Pasienter i London med kort sykehistorie	Signifikant mindre alvorlige eksaserbasjoner
Bates ¹⁷ 1977	152 pasienter med KPMS	RCT	N=38 Kapsler med 360 mg linolensyre og 3,42 g linolsyre N=38 Pålegg med 11,5 g linolsyre	N=38 Kapsler med oljesyre N=38 Pålegg med oljesyre	2 år		Ingen signifikante forskjeller
Bates ¹⁸ 1978	116 pasienter med RRMS	RCT	N=29 Kapsler med 2,92 g linolsyre og 0,34 g γ -linolensyre N=28 Pålegg med 23 g linolsyre	N=29 Kapsler med oljesyre N=28 Pålegg med oljesyre	2 år		Høye doser begrenset intensitet og varighet av eksaserbasjonene
Paty ²⁰ 1978	76 pasienter med RR- eller KPMS	RCT	Solsikkeolje med 17 g linolsyre	Olivenolje med 1 g linolsyre	30 måneder		Ingen signifikante forskjeller

Tabell 2: Intervensjonsstudier omega-3-fettsyrer

Studie	Pasienter	Design	Intervensjon	Placebo	Varighet	Annet	Resultat
Bates ¹⁹ 1989	312 pasienter med RRMS	RCT	N=155 Fiskeolje med 1,71 g EPA og 1,14 g DHA	N=157 Olivenolje med oljesyre.	2 år	Alle pasientene fikk råd om økt inntak ω-6 og tilskudd av 0,5 IU vitamin E og dodecylgallat (antioksidant). Frafall: 20	Positiv trend i intervensjonsgruppen, ikke signifikant
Weinstock-Guttman ² 2005	31 pasienter med RRMS	RCT	N=15 Kapsler med 1,98 g EPA og 1,32 g DHA. Maks fettinntak 15%	N=14 Kapsler med olivenolje. Maks fettinntak 30 %	1 år	Alle pasientene fikk tilskudd av vitamin E, multivitamin og kalsium. Frafall: 8	Mindre fatigue med mindre mettet fett. Subjektivt bedre følelse psykisk og emosjonelt i intervensjonsgruppen.
Nordvik ² 2000	16 norske pasienter med RRMS	Åpen, ukontrollert intervensjonsstudie	5 ml Møllers tran, vitamin B kompleks, 200 mg vitamin C, generelle kostholdsråd.	-	2 år		Signifikant reduksjon i eksaserbasjonsrate

Biokjemiske studier og studier på dyremodeller

Eksperimentell allergisk/autoimmun encefalomyelitt (EAE) er en inflammatorisk og demyeliniserende sykdom i CNS som kan induseres hos blant annet mus. Den blir brukt som en dyremodell for MS. Harbige *et al.*²⁸ ga rotter med EAE tilskudd av γ-linolensyre og linolsyre. γ-linolensyre hindret signifikant kliniske og histologiske tegn på EAE. I små doser forsinket den kun utviklingen. Linolsyre minket doseavhengig alvorlighetsgraden av EAE, men det var ingen signifikant forskjell i insidensen av EAE mellom intervensjons- og kontrollgruppen. Meade *et al.*²⁹ viste at tilskudd av linolsyre til marsvin med EAE reduserte tegn på sykdommen.

Koch *et al.*³⁰ har undersøkt fettsyresammensetningen i erytrocyttmembranen. Deres hypotese var at en ubalanse mellom mettede og umettede fettsyrer påvirker sykdomsutviklingen av MS. Sammensetningen av fettsyrer i erytrocyttmembranen er en biologisk markør for langtidsinntaket av fettsyrer gjennom foregående måneder. De undersøkte 23 kontroller, 27 pasienter med benign MS, 32 pasienter med SPMS og 23 pasienter med PPMS. Ingen av deltakerne fulgte noen spesiell diett. Resultatene viser ingen signifikante forskjeller i mettede fettsyrer, enumettede fettsyrer, flerumettede fettsyrer, ω-3 fettsyrer og ω-6 fettsyrer mellom

kontroller, benign MS, PPMS og SPMS. Heller fantes ingen signifikant forskjell mellom de pasientene som brukte interferon- β og de pasientene som ikke brukte det.

Matrix metalloproteinaser (MMP) er myelinotoksiske faktorer. Liuzzi *et al.*³¹ har undersøkt om flerumettede fettsyrer kan modulere MMP produksjon i mikroglia kulturer. Kulturer av rottemikroglia ble behandlet med ω -3 fettsyrer eller fiskeolje med både ω -3 og ω -6. Begge behandlingene hemmet produksjonen av MMP.

Vitamin D

Metabolisme

Vitamin D er et fettløselig vitamin som blant annet bidrar til normal konsentrasjon av kalsium og fosfat i blodet. Hovedkildene er sollys og fet fisk. Vitaminet finnes i to former, vitamin D2 (ergokalsiferol) som dannes i planter og vitamin D3 (kolekalsiferol) som dannes i hud under påvirkning av UVB-stråler. Under normale leveforhold er sollyset en viktigere kilde enn kosten. Vitamin D transporteres fra hud bundet til vitamin D-bindende protein (DBP) eller fra tarm via kylomikroner. Det tas opp i lever hvor det omdannes ved hjelp av et enzym til 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D, kalsidiol) som utskilles i plasma. Konsentrasjonen av 25(OH) D er et godt mål for vitamin D status. I nyrene omdannes 25(OH) D videre til 1,25-dihydroxyvitamin (1,25(OH) 2D, kalsitriol) som er det biologisk aktive hormon. Dannelsen er nøye regulert via kalsium- og fosfatkonsentrasjon i blod og paratyreoideahormon (PTH).³²

På sosial- og helsedirektoratet sine hjemmesider finnes en oversikt over anbefalt daglig tilskudd av vitamin D. Fra alder 2-60 år er anbefalingen 7,5 μ g daglig og 10 μ g daglig for dem over 60 år, gravide, ammende og barn i alderen 6 måneder til 2 år. Øvre grense er satt til 50 μ g daglig da store doser kan være toksiske.³³

Epidemiologi

Flere epidemiologiske studier har rapportert en negativ korrelasjon mellom eksponering for sollys og inntak av vitamin D og MS prevalens.³⁴ Som nevnt øker prevalensen av MS med avstand fra ekvator på begge hemisfærer. Norge er et lite unntak fra denne regelen. I Norge er insidensen av MS lavere i kystområdene i nord enn i innlandsområdene i sør.⁸ På 58-71° nord hvor UV-strålingen er lav blir vitamin D nivået opprettholdt via et tradisjonelt kosthold langs kysten med mye fisk. Fiskeinntaket er omtrent dobbelt så høyt i Norge som i Sentral-Europa og USA. Subklinisk vitamin D mangel om vinteren var hyppigere i Sør-Europa enn i Skandinavia i en studie som sammenlignet eldre fra elleve europeiske land.³⁵ Lavere MS prevalens er dokumentert i distrikter i Sveits som ligger over 2000 meter sammenlignet med steder under 1000 meter til tross for genetisk likhet mellom de to populasjonene.³⁶ Sesongvariasjoner i sykdommen er også sett, med flere eksaserbasjoner etter vintermånedene. I tillegg er flere MS pasienter født på våren enn på høsten. Dette kan tenkes å ha sammenheng med vitamin D status under graviditet, men kan også ha mange andre årsaker. MS pasienter opplever ofte remisjon under svangerskap og eksaserbasjoner post- partum. Under graviditeten øker 1,25(OH) 2D nivået og er maksimalt i tredje trimester med en brå nedgang igjen post- partum. I EAE er det funnet en positiv korrelasjon mellom østrogenproduksjon og kalsitriols immunmodulerende aktivitet.³⁸

En norsk studie utført av Kampman *et al.*³⁷ undersøkte om utendørs aktivitet og inntak av fisk eller fiskeolje i barne- og ungdomsår var relatert til risiko for utvikling av MS da epidemiologiske studier indikerer at miljøfaktorer på MS risiko forekommer før 30-årene. 152

MS pasienter og 402 kontroller, alle født og oppvokst på 66-71° nord, fylte ut et spørreskjema basert på hva de retrospektivt husket av tid brukt på utendørsaktiviteter, tilskudd av fiskeolje og antall fiskemiddager. De to gruppene hadde ingen statistisk signifikante forskjeller. Det var ingen forskjell i gruppene på evne til å bli brun, tendens til å bli solbrent eller tid brukt på ferier med sol og bad.

Mer tid brukt utendørs sommerstid, spesielt i alderen 16-20 år, var assosiert med lavere risiko for MS. Blant dem som rapporterte lite utendørs aktivitet sommerstid, viste tilskudd av fiskeolje en mulig beskyttende effekt mot MS. Andelen som hadde spist fisk tre eller flere ganger i uken var signifikant høyere blant kontrollene enn blant pasientene. Disse funnene er ikke bevis på en årsakssammenheng og medvirkning av ukjente variabler kan heller ikke ekskluderes. Pasientene kan huske feil så langt tilbake i tid og kan også ha blitt påvirket av publisitet rundt MS og kosthold.

Vitamin D kan likevel være en felles forklaringsmodell på den mulige betydningen av tid brukt utendørs sommerstid og fiskeoljetilskudd.

Biologiske mekanismer

Smolders *et al.*³⁸ har gått gjennom forklaringsmodeller og forskning i forbindelse med vitamin D og MS. De fleste biologiske effektene av 1,25(OH)2D blir mediert via vitamin D reseptor (VDR). I CNS har VDR blitt beskrevet i flere celletyper. Intrauterin vitamin D mangel fører til hjerneutviklingsanomalier og reduserte nivåer av nerve growth factor (NGF) ved fødsel hos rotter. Dette kan tyde på en parakrin funksjon av vitamin D i CNS.

VDR finnes også både i thymus og i perifere T-celler, noe som tyder på en funksjon for vitamin D i utvikling og funksjon av T-celler. Ved manglende signaler gjennom VDR prioriteres pro-inflammatoriske Th1-celler fremfor anti-inflammatoriske Th2-celler.

1,25(OH)2D øker Treg og IL-4 produksjon via Th2-celler. Genetisk utsatte individer som enten ikke får i seg nok vitamin D eller eventuelt har polymorfismer i gener for VDR kan slik ha økt risiko for utvikling av MS.³⁹

En japansk case-control studie fant sammenheng mellom en polymorfismer i VDR-genet og MS hos japanere.⁴⁰ Vitamin D bindende protein (DBP) har en immunmodulerende funksjon og er hovedtransportproteinet for vitamin D. En annen japansk case-control studie viste ingen forskjell i distribusjon av DBP polymorfismer hos MS pasienter (n=107) og friske urelaterte individer (n=109).⁴¹ I en kanadisk populasjon ble ikke bevis funnet for assosiasjon av genene til VDR, DBP eller 1 α -hydroxylase (omdanner kalsidiol til kalsitriol) med MS.⁶⁹

Vitamin D er også en immunmodulator. En hemmende effekt på Th1 celler og stimulering av Th2 og Treg celler har blitt vist *in vitro*. I EAE fører 1,25(OH) 2D til hemming av den inflammatoriske immunresponsen i CNS og følges av klinisk og histopatologisk forbedring av sykdommen. Den viktigste målcellen ved EAE er trolig Treg lymfocytten.³⁸

Vitamin D har også vist seg å ha mulig sammenheng med andre autoimmune sykdommer som inflammatorisk tarmsykdom,⁴² diabetes type I og reumatoid artritt.³⁵

Serumnivå

Flere studier har sett på serumnivå av 25(OH) D og 1,25(OH) 2D hos MS pasienter. Munger *et al.*⁴³ gjorde en prospektiv case-control studie blant over 7 millioner militære i USA som hadde lagrede serumprøver. Personer med MS ble identifisert (n=257) og ble matchet med to kontroller hver. Vitamin D status ble målt i serumprøver tatt før dato for første symptom på

MS. Blant etnisk hvite (148 kasus, 296 kontroller) minket risikoen for MS signifikant med økende nivå av 25(OH) D. Den inverse relasjonen var spesielt sterk for serumnivåer av 25(OH) D målt før 20 års alder. Blant etnisk mørkhudede og hispanjoler (109 kasus, 218 kontroller) ble ingen signifikant sammenheng funnet, men dette var en mindre gruppe. Mulige forklaringer på sammenhengen mellom serum 25(OH) D-nivå og risiko for MS kan være en genetisk predisposisjon for både MS og lav serum 25(OH) D. Man kan som tidligere nevnt heller ikke ekskludere at en annen effekt av UV-ståler enn vitamin D produksjon bidrar til den beskyttende effekten. Resultatene støtter likevel en teori om at serum 25(OH) D-nivå er assosiert med lavere risiko for MS.

Kragt *et al.*⁴⁴ tok blodprøver sommer og vinter av 103 MS pasienter og 110 kontroller og målte 25(OH) D og 1,25 (OH) 2D i serum i tillegg til å samle informasjon om sykdomskarakteristika og miljøfaktorer. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble funnet mellom pasienter og kontroller. Forskjeller i serum 25(OH) D nivåer hos kvinner og menn var ikke statistisk signifikante, men forskjeller i 1,25(OH) 2D nivåer var signifikant forskjellige mellom kvinner og menn med høyere nivå hos kvinner. Gjennomsnittlige nivåer av både 25(OH) D og 1,25(OH) 2D var signifikant høyere om sommeren enn om vinteren i begge gruppene. Hos kvinner ble risiko for MS redusert med 19% for hver 10 nmol/L økning i serum 25(OH) D. Hos kvinner ble også en negativ korrelasjon funnet mellom EDSS om sommeren og 25(OH) D nivå om vinteren. Ingen lignende effekt ble funnet hos menn eller for 1,25(OH) 2D. Flere studier har vist en økende innsidens av MS blant kvinner. Denne studien kan bidra til å gi en mulig forklaring på kjønnsforskjellene i prevalensen av MS.

En populasjonsbasert case-control studie⁴⁵ i Tasmania, Australia studerte vitamin D nivåer i serum, soleksposering, hudtype, inntak av vitamin D og funksjonsevne (målt etter EDSS) hos 136 MS pasienter og 272 kontroller, alle under 60 år. Informasjonen ble samlet ved hjelp av blodprøver og spørreskjema. Det var høy prevalens av vitamin D mangel i studien, spesielt blant MS pasientene med dårligst funksjonsevne. Dårligere funksjonsevne var sterkt assosiert med lavere nivå av 25(OH) D og med mindre soleksposering. Pasientene med høyere EDSS score hadde mindre sesongvariasjon av 25(OH) D nivå. Varmeintoleranse er et kjent fenomen ved MS og kan være med på å forklare at pasientene med høy EDSS score ikke er mer utendørs om sommeren og har en mer konstant soleksposering. Dårligere funksjonsevne kan også redusere utendørs aktiviteter. Immunmodulerende terapi, fødselsdag, morsmelk, matinntak i alder 10-15 år, utdannelse og røyking var ikke assosiert med 25(OH) D. Matinntak av vitamin D hadde ikke betydning for 25(OH) D nivå hos kontrollene eller pasientene med godt funksjonsnivå. Hos pasientene med dårligere funksjonsnivå fantes det en positiv assosiasjon mellom fiskeinntak og serum 25(OH) D nivå.

En nyere nederlandsk tverrsnittsstudie⁴⁶ målte 25(OH) D og 1,25(OH) 2D i serum hos 267 MS pasienter. Alle pasientene hadde MS etter McDonald-kriteriene og en sykdomsvarighet på $\geq 0,5$ år. Kliniske MS parametre (EDSS og antall atakker siste 2 år) ble samlet fra datasystemet på dagen for prøvetaking. Begge metabolittnivåene var signifikant lavere blant pasientene med progressive MS- typer sammenlignet med den relapserende- remitterende typen. Hos RRMS pasienter med sykdomsvarighet ≤ 5 år var høye nivåer av 25(OH) D assosiert med større sjanse for å forbli ataktfri. Lave 25(OH) D nivåer var assosiert med høy EDSS score. Forskjellene nådde ikke statistisk signifikans, men signifikant høyere 25(OH) D nivåer ble observert hos pasienter med RRMS uten eksaserbasjoner sammenlignet med pasienter med eksaserbasjoner. Ingen kjønnsforskjell ble funnet i nivåene for noen av metabolittene.

MS pasienter har også lavere benmassetetthet, men i tillegg til vitamin D-status kan immobilisering og glukokortikoider bidra til dette.³⁸

Vitamin D tilskudd

To store prospektive kohortstudier viser at vitamin D kan være gunstig som profylakse.⁴⁷ Forfatterne av studien konkluderte med en 40% reduksjon i risiko blant dem som hadde høyest inntak av vitamin D sammenlignet med dem med lavest inntak, men de med høyest inntak av vitamin D tok også oftere multivitamin tabletter og røyket sjeldnere, noe som kan ha påvirket resultatet.^{48,49} Vitamin D tilskudd, men ikke vitamin D fra mat alene viste en klar sammenheng med MS insidens. Det kan også være vanskelig å kartlegge nøyaktig inntak av vitamin D da spørreskjemaer ble brukt. Spørsmål har blitt reist om studiens analyser.⁴⁸ (x)

Ikke mange studier er gjort på effekten av tilskudd av vitamin D hos MS pasienter. Goldberg⁵⁰ gjorde en studie hvor kontrollen var pasientens egen sykehistorie. 16 MS pasienter i alderen 22-37 år med eksaserbasjoner siste 12-24 måneder var med, de hadde altså en høyere eksaserbasjonsrate enn normalt. Pasientene fikk daglig tabletter med 10 mg magnesium per kg kroppsvekt, 16 mg kalsium per kg kroppsvekt og torskelerolje med 5000 IU vitamin D. Pasientene selvrapporterte god compliance. Av de 16 pasientene fullførte ti stykker elleve måneder eller mer. Gruppen hadde færre eksaserbasjoner enn forventet, ni eksaserbasjoner ble observert mens 22 var forventet etter utregning korrigert for spontan remisjon. Reduksjonen var signifikant. Både vitamin D, magnesium og kalsium kan ha bidratt til effekten.

Mahon *et al.*⁵¹ gjorde en randomisert, kontrollert dobbeltblind studie med MS pasienter med 25(OH) D nivå <20 ng/ml. Kontrollene (n=22) fikk 800 mg kalsium og placebo. Behandlingsgruppen (n=17) fikk 800 mg kalsium og 1000 IU vitamin D daglig i 6 måneder. Serum 25(OH) D nivåer økte signifikant. Nivået i serum av transforming growth factor (TGF)- β 1 økte også signifikant. Tumor nekrose faktor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ og interleukin (IL)-13 viste ingen endring. IL-2 mRNA nivåer minket, men forskjellene nådde ikke statistisk signifikans. TGF- β 1 har blitt vist å være et viktig antiinflammatorisk cytokin i EAE og vitamin D tilskudd hos mus med EAE induserer TGF- β 1.

En viktig og begrensende faktor ved eventuell behandling med vitamin D ved MS er hvilken dose som trygt kan brukes uten fare for hyperkalsemi. Wingerchuk *et al.*⁵² gjorde en pilotstudie med 15 pasienter med RRMS som fikk 2,5 μ g vitamin D per dag i 48 uker. Daglig kalsiuminntak var begrenset til 800 mg. To pasienter måtte trekke seg på grunn av symptomatisk hyperkalsemi. Begge pasientene hadde problemer med å følge kalsiumrestriksjonen. To pasienter fikk mild asymptomatisk hyperkalsemi og måtte for en kortere periode redusere dosen av kalsitriol. I løpet av studien hadde færre pasienter eksaserbasjoner enn ved studiens start (minst en eksaserbasjon siste 12 måneder). Fire pasienter fikk høyere EDSS score. Fem pasienter hadde lesjoner på MR bilder ved studiestart, mens fire hadde lesjoner etter både 24 uker og 48 uker. Forfatterne konkluderer med at kalsitriol doser opp til 2,5 μ g daglig er trygt og oftest godt tolerert i inntil ett år hos MS pasienter med diett. Videre undersøkelser bør foretas for å finne optimal dose. Videre bør kalsitriol sammenlignes med analoger med mindre hyperkalsemisk effekt. Studier trengs også for å teste hypotesene for vitaminets virkningsmekanisme på MS pasienter.

Dyremodeller

Administrering av 1,25(OH) 2D til mus før induisering av EAE fører til en signifikant hemming av utviklingen av sykdommen.^{53,54} Histopatologiske EAE-lesjoner blir hindret. 1,25(OH) 2D hindrer også progresjon av sykdommen hvis det administreres ved første symptomer. Tilbaketrekning av tilskuddet fører til at EAE får utvikle seg videre.⁵³

Det er etablert at 1,25(OH) 2D hemmer EAE. Spach *et al.*⁵⁵ har studert om også hormonforjengeren, vitamin D3, har positive effekter på EAE. Vitamin D3 hemmet EAE klinisk, histopatologisk og immunologisk i mus av hunkjønn, men ikke av hankjønn, og ovariectomi hindret den positive effekten. En annen studie testet høyere vitamin D3 doser hos hankjønnsmus, men musene viste da symptomer på toksisitet og likevel ikke redusert EAE. De intakte vitamin D3 forede hankjønnsmusene hadde signifikant mer 1,25(OH) 2D og færre CYP24A1 transkripter som koder for 1,25(OH) 2D-inaktiverende enzym i ryggmargen. Nivået av 1,25(OH) 2D i ryggmargen korrelerte ikke med nivået i serum som ikke viste noen signifikante forskjeller med kjønn, diett eller induert EAE. Dette kan tyde på at noe 1,25(OH) 2D i ryggmargen ble produsert lokalt. Forfatterne fremsetter hypotesen at et ovariehormon hemmer CYP24A1 genekspressjon i ryggmargen slik at den lokalt produserte 1,25(OH) 2D akkumulerte og begrenset inflammasjon før alvorlig EAE utviklet seg. Hvis mennesker har en lignende kjønnsforskjell i vitamin D3 metabolisme i CNS vil lite sollys øke MS risikoen mer hos kvinner enn hos menn, noe som kunne forklart den høyere insidensen av MS hos kvinner. Dette ville gi en mulighet for å kombinere hormonterapi med UVB-stråler og vitamin D3-tilskudd for å forsinke MS progresjon eller redusere alvorlighetsgraden hos peri- og postmenopausale kvinner.

Tabell 3: Intervensjonsstudier vitamin D

Studie	Pasienter	Design	Intervisjon	Placebo	Varighet	Mulige kointervisjoner	Resultat
Mahon ⁵¹ 2003	39 MS pasienter med 25(OH)D <20ng/ml	RCT	N=17 800 mg kalsium og 1000 IU vitamin D	N=22 800 mg kalsium og placebo	6 måneder	Kalsium	Økt TGF-β1 i serum
Wingerchuk ⁵² 2005	15 pasienter med RRMS, ikke under behandling	Åpen, ukontrollert intervensjonsstudie (pilot)	Gradvis økning av kalsitriol til 2,5 µg/d. Kalsiuminntak begrenset til 800 mg/d	-	48 uker		2,5 µg kalsitriol er trygt
Goldberg ⁵⁰ 1986	16 MS pasienter med eksaserbasjon 12-24 måneder før start	Åpen, ukontrollert intervensjonsstudie	Daglig 10 mg magnesium/kg, 16 mg kalsium/kg, 5000 IU vitamin D	-	1-2 år	Magnesium, kalsium	Signifikant reduksjon i antall eksaserbasjoner

Tabell 4:Case-control studier vitamin D

Studie	Kasus	Kontroller	Hva	Hvordan	Resultat
Kragt ⁴⁴ 2008	103 pasienter med klinisk sikker MS fra Amsterdam	110	Serum nivå 25(OH)D og 1,25(OH)2D	Blodprøver sommer og vinter	Invers sammenheng serumnivå 25(OH) D og MS hos kvinner. Negativ korrelasjon EDSS og serum 25(OH) D hos kvinner.
Van der Mei ⁴⁵ 2007	136 pasienter med klinisk sikker MS fra Tasmania, Australia	272	Serum 25(OH)D, soleksponering, hudtype, vitamin D i kost, EDSS	Blodprøver, spørreskjema, spektrofotometer	Dårligere funksjonsevne var sterkt assosiert med lavere nivå av 25(OH)D og med mindre soleksponering hos MS pasienter
Kampman ³⁷ 2007	152 norske pasienter med klinisk sikker MS født nord for polarsirkelen	402	Utendørs aktivitet og vitamin D i kost i barne- og ungdomsår	Retrospektive spørreskjema	Negativ assosiasjon mellom MS og tid brukt utendørs og fiskeoljetilskudd
Munger ⁴³ 2006	257 MS pasienter	514	25(OH)D nivå før første MS symptom	Lagrede serumprøver	Sammenheng lavt serumnivå og MS hos etnisk hvite
Niino ⁴¹ 2002	107 japanske pasienter med RR- eller SPMS	109	DBP polymorfismer	Blodprøver. PCR.	Ingen sammenheng polymorfisme DBP og MS
Fukazawa ⁴⁰ 1999	77 japanske pasienter med RR- eller SPMS	95	VDR gen polymorfismer	Blodprøver. PCR.	Sammenheng polymorfisme VDR og MS

Jern

En frisk, voksen person har 2-6 g jern i kroppen, fordelt på hemoglobin (70%), vevsjern (myoglobin og enzymer: 10%), serum- eller plasmajern (transferrinbundet: 0,1%) og lagerjern (ferritin/hemosiderin: 20%).⁵⁶ Jern er nødvendig for normal nevrologisk funksjon på grunn av dets rolle i oksidativ metabolisme og som kofaktor i syntesen av nevrotransmittere og myelin. Nevroner trenger jern, noe som reflekteres i deres ekspresjon av transferrinreseptor, et bæremolekyl som trengs for å frakte jern inn i cellen og som reguleres i forhold til intracellulær jernkonsentrasjon. Høye jernkonsentrasjoner har blitt rapportert i oligodendrocytter, myelin og makrofager i MS lesjoner.⁶¹ Det høye oksygenbehovet, tettheten av lipider og jerninnholdet i hvit substans i hjernen bidrar alle til økt risiko for oksidativ skade.⁵⁷ Ferritin er et akutfaseprotein som øker ved inflammasjon. Ferritin er viktig for binding og lagring av jern og man tror at hos MS pasienter beskytter det oligodendrocytter og myelin mot oksidativ skade.⁶¹ En artikkelforfatter skriver at det er økende bevis som støtter en potensiell rolle for abnormal jernmetabolisme i MS.⁵⁸

En oversiktsartikkel fra 2005 konkluderer med at det ikke finnes nok data om jern og MS til å trekke noen konklusjoner.⁵⁹ Mitt søk førte også til få studier på emnet. En Sørafrikansk case-control studie så på jernstatus, folat og homocystein hos 35 MS pasienter (31 RR, 4 SP) fant at hos pasienter med RRMS var det en signifikant sammenheng mellom serumkonsentrasjon av jern og alder ved diagnose. Høyere serumnivå kunne virke beskyttende mot tidlig debut av sykdommen. Tre pasienter hadde høyere serumjern og diagnose i ung alder og ble behandlet som utenforliggende og ikke tatt med i analysen. Hos kaukasiske kvinnelige MS pasienter var serum jern og ferritin nivåer signifikant lavere enn hos kontrollene. Tolv pasienter tok så næringstilskudd designet for å fremme myelinregenerasjon ("Raphah Regimen" med essensielle aminosyrer, lipider, vitaminer og mineraler og jern ved behov) i en liten, ikke-randomisert, åpen pilotstudie. En signifikant nevrologisk bedring ble observert.⁶⁰ En annen studie undersøkte serum jern, ferritin, transferrin og løselig transferrin reseptor (sTfR, øker i serum med økende antall transferrin reseptor på celler) hos 27 MS pasienter med aktiv KPMS (KP-A, n=7), stabil KPMS (CP-S, n=6), aktiv RRMS (RR-A, n=10), stabil RRMS (RR-S, n=4) og 40 friske kontroller. sTfR nivået var signifikant høyere hos KP-A og RR-A pasienter enn hos kontrollene. sTfR var også ikke-signifikant elevert hos KP-S pasienter. Ferritin nivåer var signifikant elevert kun hos KP-A pasienter. KP pasienter hadde signifikant høyere ferritinnivåer sammenlignet med RR pasientene. Ferritin- og sTfR- nivåene korrelerte ikke signifikant med EDSS. Ingen kjønnsforskjeller ble observert. Hemoglobin-, jern- og transferrinnivåer var innenfor normal referanseverdi hos alle pasientene. De økte nivåene av sTfR og ferritin hos ikke-anemiske MS pasienter med aktiv sykdom reflekterer økt turnover av jern på grunn av inflammasjon og oksidativt stress.⁶¹

En nyere egyptisk studie undersøkte 20 MS pasienter hvorav ni hadde SPMS (seks med aktiv sykdom, tre stabile), syv hadde RRMS og fire hadde PPMS. Ti kontroller ble også undersøkt. Serumnivå av TfR var signifikant høyere hos MS pasientene enn hos kontrollene. Jernnivåene i serum var normale og uten signifikante forskjeller mellom pasientene og kontrollene. Ingen statistisk signifikant forskjell i TfR ble funnet mellom pasienter i aktiv fase og pasienter i stabil fase eller med EDSS, sykdomsvarighet eller MR funn.

Ramagopalan *et al.* gjorde en kohort-studie på om mutasjoner i hemokromatosegenet (HFE) kunne påvirke sykdomsprognosen. De undersøkte 112 MS pasienter med RRMS og 51 pasienter med progressiv MS. Ingen polymorfisme var signifikant assosiert med sykdommens

alvorlighetsgrad, men små forskjeller kan ikke utelukkes. Hyppigheten av HFE mutasjoner var ikke annerledes ved MS sammenlignet med den generelle populasjonen.

Vitamin B12

Vitamin B12 er nødvendig for dannelse av myelin og er essensiell i vedlikehold av nerveceller. Vitaminet har også immunmodulatoriske effekter.¹⁵ Mangel på vitaminet fører blant annet til nevrologiske symptomer via demyelinisering.⁶² Noen studier har vist høyere prevalens av vitamin B12-mangel hos MS pasienter, men de fleste MS pasienter har normale verdier.⁵⁹ Potensielle assosiasjoner mellom vitamin B12 og MS er blant annet at vitamin B12-mangel kan føre til feildannet myelin som kan bli et mål for autoimmunt angrep og forverre MS. Vitamin B12-mangel kan også assosieres med reduksjon av dets immunmodulatoriske aktivitet og forverre MS. Inflammasjon og demyelinisering i MS kan føre til forsøk på remyelinisering som igjen fører til økt forbruk og mangel på vitamin B12.⁶² Ingen kontrollerte store intervensjonsstudier med vitamin B12 eksisterer og det finnes ikke vitenskapelig bevis for å anbefale MS pasienter vitamin B12 tilskudd unntatt for behandling av mangler.^{59,63}

Gluten

Teorier har blitt framsatt om en mulig sammenheng mellom gluten eller andre matvareallergener og MS.¹⁵ Cøliaki er en inflammatorisk autoimmun tarmsykdom hvor man danner antistoffer mot gliadin i gluten. Sykdommen kan i tillegg gi nevrologiske symptomer.⁶⁴ En oppsummeringsartikkel fant ingen terapeutisk fordel i to ukontrollerte kliniske forsøk på glutenfrie dietter hos MS pasienter.⁶³ Haghidi *et al.*⁶⁴ målte IgG og IgA antigliadin antistoffer hos 161 iranske MS pasienter (112 RR, 30 SP, 18 PP) og 166 kontroller. Ingen signifikante forskjeller i antistoffene ble funnet. En studie gjort på EAE hos rotter med glutenfri diett aksellererte (lite, men signifikant) progresjonen av sykdommen.⁶⁵

Antioksidanter og andre vitaminer

Frie radikaler og oksidativt stress har roller i inflammatoriske prosesser og kan være involvert i patogenesen til MS.¹⁵ Antioksidanter kan deles inn i to grupper: antioksidant-enzymene og ikke-enzymatiske antioksidanter. De ikke-enzymatiske antioksidantene består av både endogene molekyler som glutathion og eksogene antioksidanter som de vannløselige vitaminene C og E som vi finner i frukt og grønt.⁶⁶ Flere case-control studier har ikke funnet noen korrelasjon mellom risiko for MS og inntak av frukt og grønt.⁵⁹ Andre antioksidantkilder er selen, ALA, CoQ10 og Gingko biloba.

Asherio *et al.*¹² skriver at lav antioksidant aktivitet i hvit substans kan føre til økt lipid peroksidasjon av reaktive oksygenarter og dermed skade. En signifikant invers assosiasjon mellom MS og vegetabilsk protein, fiber, vitamin C, tiamin (vitamin B1) og riboflavin (vitamin B2) inntak i året før diagnosen ble stilt ble rapportert i en case-control studie.⁶⁷ Ingen sammenheng med frukt og grønnsaker ble funnet i andre studier med lignende retrospektiv design. I den eneste prospektive studien ble det ikke funnet noen sammenheng mellom inntak av vitamin C eller E, karotenoider eller frukt og grønnsaker og MS risiko, men moderate effekter kan ikke ekskluderes.¹²

Van Meeteren *et al.*⁶⁸ har i en oversiktsartikkel fra 2005 blant annet sett på antioksidanter ved MS. De viser til flere studier som har dokumentert lavere mengder antioksidanter hos MS

pasienter. Det er uklart om mangel på antioksidanter er forutgående til sykdommen eller et resultat av kronisk betennelse etterfulgt av økt oksidativt stress. Antioksidant behandling i dyremodeller av MS har bedret sykdommen. Vitamin C har derimot ikke vist effekt, trolig på grunn av at vitaminet har en ambivalent rolle under oksidativt stress. Vitamin E isoformer er viktige for beskyttelsen av CNS celler gjennom oksidative og non-oksidative mekanismer. Det er likevel vanskelig å oppnå høye konsentrasjoner i plasma uavhengig av mengden tilskudd gjennom diett. N-acetylcystein (NAC), glutation (GSH) og alfa-lipoic acid (ALA, liponsyre) er tiolbaserte antioksidanter. Oralt tilskudd av NAC hemmet akutt EAE hos mus, men ingen kliniske studier støtter bruk ved MS. Under forverring hos MS pasienter var nivåer av oksidert GSH forhøyet i blod, mens nivået av redusert GSH var forhøyet under forverring og remisjon. Lavere nivåer av GSH har blitt målt i MS plakk og minkning av redusert GSH og økning av oksidert GSH har blitt målt i CSF fra MS pasienter. Oralt tilskudd av GSH gir dårlig biotilgjengelighet og tilskudd av forgjengeren NAC er derfor trolig å foretrekke ved lav GSH. ALA har også vist fordelaktige effekter i EAE. Fagocytose av myelin av makrofager på grunn av oksidativt stress kan bli hemmet av ALA. Det gjenstår å fastslå relevansen av tilskudd hos MS pasienter av disse tiol-baserte antioksidantene. Flavonoider finnes i frukt, grønnsaker, frø, te og vin og har sterke antioksidantegenskaper. De kan hemme fagocytose *in vitro*. Ettersom MS pasienter har færre eksaserbasjoner under graviditet og flere i månedene etter fødsel, har østrogen blitt foreslått som en faktor som kan forbedre sykdomsprogresjon. Noen flavonoider har østrogenlignende effekter. Et av disse flavonoidene, quercetin, har blitt vist å forbedre EAE. Curcumin er ekstrakt av gulkemeie som isoleres fra planten *Curcuma longa*. Curcumin hadde en hemmende effekt på kliniske og patologiske symptomer på EAE hos mus. Antioksidanteffekter kan ikke utelukkes, men hemmingen foregikk trolig via immunmodulerende effekter. Kliniske studier av selen og MS har gitt blandede resultater.⁵⁹

Diskusjon

Et generelt problem ved forskning på MS er at mange aspekter ved sykdommen fremdeles er ukjente. Etiologien er uklar og hverken patofysiologi eller virkningsmekanismene til behandlingsmulighetene som finnes er klarlagt. I tillegg utvikler sykdommen seg naturlig svært variabelt, både mellom ulike individer og hos hver enkelt. Man trenger store pasientgrupper for å unngå feil på grunn av naturlige forskjeller i forløpet av sykdommen. Det meste av forskningen er gjort på RRMS. Få studier inkluderer de progressive typene. En kan godt tenke seg at behandlingseffekt på de ulike typene vil variere. Kun en studie på fettsyrer så på KPMS alene og viste ingen effekt.¹⁷ Tilsvarende studie på RRMS viste begrenset varighet og alvorlighetsgrad av eksaserbasjonene.¹⁸ Ingen studier meg bekjent har sett på vitamin D kun hos pasienter med progressiv MS. Studiene har enten et utvalg med både KPMS og RRMS eller kun med RRMS.

I vurderingen av kosthold gjelder det ikke bare å finne ut om det kan ha en betydning, men også når denne betydningen eventuelt er til stede eller når den er størst. Migrasjonsstudier tyder på at miljøpåvirkning har mest å si i barne- og ungdomsår for påvirkning av MS.² Når man studerer effektene må man velge om man skal undersøke en mulig forebyggende effekt før symptomer på sykdommen viser seg eller en mulig behandlende effekt etter sykdommens debut. Flere studier peker i retningen av at best behandlingseffekt oppnås ved intervensjon tidlig i forløpet. Ved retrospektive studier for å kartlegge matvaner i tidligere år er man avhengig av hukommelsen til pasientene. Selv en liten forskjell i recall mellom pasientene og kontrollene kan gi store bias i estimater for relativ risiko.¹² For å unngå recall bias foreslår en

forfatter å bruke fettvevsbiopsier, men dette kan redusere responsraten på grunn av invasiviteten.¹⁴ Fettsyrer i dietten bør måles mest mulig nøyaktig og ikke kun som matvarer. En del MS pasienter endrer også diett etter å ha fått stilt diagnosen.

I intervensjonsstudier er man avhengig av compliance, noe som kan være krevende for pasienten hvis det innebærer livsstilsendringer. I de fleste studiene på fettsyrer er det fokusert på en eventuell behandlingseffekt. En kohort fant en ikke-signifikant sammenheng mellom linolensyre og lavere risiko for MS, ellers viste ingen kostfaktorer betydning.²⁴ Det gjort flere case-control studier som har sammenlignet vitamin D- inntak eller -status før MS diagnosen. Kampman *et al.* fant ved hjelp av spørreskjemaer en negativ assosiasjon mellom MS og tid brukt utendørs og fiskeoljetilskudd i barne- og ungdomsårene.³⁷ Munger *et al.* fant en sammenheng mellom lavt serumnivå av 25(OH) D før første MS symptom og MS hos etnisk hvite.⁴³ Det er gjort få intervensjonsstudier på vitamin D. Et problem med gjennomførelsen av slike studier med vitamin D-tilskudd er faren for bivirkninger som hyperkalsemi.

Det vil også være naturlig å skille mellom tilskudd i form av tabletter eller oljer og næringsstoffer som naturlig forekommer i dietten eller tilegnes på andre måter, som via sollys. En studie viste en invers assosiasjon mellom MS risiko og vitamin D-tilskudd, men ingen assosiasjon med vitamin D i kosten.⁴³

Mange av studiene kan ikke utelukke påvirkning av ukjente faktorer. Sollyset selv har immunosuppressive effekter og kan dermed påvirke utenom via vitamin D.¹² Mange studier gir simultane ernæringsråd og ulike tilskudd og det kan bli vanskelig å si om en eventuell effekt skyldes hovedintervensjonen alene eller en kombinasjon med andre intervensjoner.

Ettersom migrasjon kan påvirke diett er det vanskelig å forsvare at dette vil skje ved migrering fra høyrisiko til lavrisiko-område, men ikke omvendt.¹⁴ Hypotesen om diettens betydning passer heller ikke med kjønnsforskjellen i prevalens og alderskurven for MS. Noen studier på ernæring har likevel vist kjønnsforskjeller. En retrospektiv case-control studie viste en beskyttende effekt av fisk året før MS diagnosen ble stilt bare hos kvinner. Spach *et al.* viste at vitamin D tilskudd hindret EAE kun for hunkjønnsmus. Forfatterne fremsatte hypotesen om en sammenheng med ovariehormoner.⁵⁵

Et annet element er at mørkhudede, selv om de har mye lavere nivåer av vitamin D enn hvite, har lavere risiko for MS. MS er en multifaktoriell sykdom og inkluderer genetikk i tillegg til miljøfaktorer.¹²

Studier på EAE har vist gunstige resultater for omega-6-fettsyrer^{28,29}, vitamin D^{53,54,55} og for antioksidanter⁶⁸. EAE er en nyttig, men ikke perfekt dyremodell av MS hos mennesker.⁶⁹ En forfatter viser til en studie som viser at sykdommene har forskjellig histologi og studier på EAE kan ikke forklare den geografiske distribusjonen av MS og hvordan migrering tidlig i livet er relatert til forekomst.⁴⁸

Både vitamin D, flerumettede fettsyrer, antioksidanter, jern, gluten og vitamin B12 har mulige biologiske aktiviteter som kan forklare en eventuell effekt på MS. Studier på dyremodeller av MS har jeg kun funnet utført med vitamin D, fettsyrer og noen antioksidanter. Det mangler gode store randomiserte, kontrollerte studier for alle næringsstoffene som har blitt drøftet i denne oppgaven. Det finnes ikke nok vitenskapelig bevis for å trekke endelige konklusjoner, men ut fra artiklene jeg har lest finnes det mye forskning som viser en positiv trend

vedrørende vitamin D. Positiv trend vises også i noen studier om fettsyrer, spesielt omega-6. Vi kan ikke utelukke en mulig effekt for begge, eventuelt en synergistisk effekt.³⁵ En distinksjon bør i studier gjøres mellom flerumettede fettsyrer og vitamin D i fisk.

For vitamin B12, jern, gluten og antioksidanter finnes det for få studier til å konkludere. De fleste antioksidanter vil ved en intakt blod-hjerne barriere ikke penetrere den. De er også forholdsvis ustabile i kroppen og høye doser er nødvendig for å oppnå effekter ved EAE.⁶⁶ I følge Schwarz *et al.*⁵⁹ er i tillegg antioksidanteffekter på MS rent spekulative og deres effekt kan tenkes og også kunne være negative. Mange antioksidanter stimulerer T-celler og makrofager og kan derfor teoretisk utgjøre en risiko for MS pasienter.⁶³ Antioksidanten vitamin C kan også øke jernkatalysert oksidasjon. Dette bør tas hensyn til når vitamin C tilskudd til MS pasienter vurderes⁶⁸ og antioksidanter bør ikke anbefales før mer data er tilgjengelig.⁵⁹

Oppsummeringsartiklene referert til i denne oppgaven konkluderer i stor grad med det samme, at ingen effekter er bevist, men at det trengs gode og store randomiserte, kontrollerte studier da flere små studier viser positive tendenser med endret kosthold.

Konklusjon

Denne oppgaven har flere begrensninger. Litteratursøket omfattet kun visse søkemotorer og lett tilgjengelige artikler (elektronisk) skrevet på engelsk eller norsk språk. Artikler tilbake til 2004 og deres referanser ble skjønnsmessig vurdert ut fra abstract.

Det finnes per i dag ikke nok vitenskapelig bevis for å anbefale spesielle tilskudd eller dietter til pasienter med MS enda mange benytter seg av tilskudd eller spesielle dietter⁷. Mange studier viser imidlertid gunstige trender, spesielt for vitamin D og omega-6, og mer forskning trengs. For vurdering av behandlingseffekt bør det gjøres store randomiserte kontrollerte studier med en intervensjon av gangen. Hvis det går an å påvirke sykdomsprogressjonen med kosttilskudd er dette en enkel og billig behandlingsmåte. Store doser vitamin D kan gi bivirkninger og studier på analoger med mindre bivirkninger bør undersøkes.

MS pasienter bør få samme kostholdsråd som resten av befolkningen. Norske anbefalinger for ernæring³³ er en diett rik på fisk, frukt og grønnsaker og grove kornprodukter og vil gi normale mengder av de ernæringsfaktorene hvor en har observert positive trender i forhold til MS. Det kan vurderes om MS pasienter bør screenes for eventuelle mangler. Vitamin D mangel kan være ugunstig i forhold til MS, men vitamin D har også mange andre viktige funksjoner. Vitamin B12 mangel kan gi symptomer som kan forveksles med MS symptomer.

Referanser

- ¹ Midgard R: Hva er multippel sklerose? MS-forbundet 2002.
- ² Marrie RA: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004, 3: 709-718
- ³ McDonald WI, Compston A, Edan G et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50: 121-127
- ⁴ Sørensen PS: Demyeliniserende sykdomme. I: Paulson OB, Gjerris F, Sørensen PS (red.): *Klinisk neurologi og neurokirurgi*. ISBN 87-7749-303-6, FADL's forlag aktieselskap, Copenhagen 2004, s 512-524
- ⁵ Aaserud M, Gjertsen MK: Natalizumab ved behandling av multippel sklerose. Notat- hasteoppdrag 2007. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Oslo 2007.
- ⁶ Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33: 1444-1452
- ⁷ Schwarz S, Knorr C, Geiger H, Flachenecker P: Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008
- ⁸ Swank RL, Lerstad O, Strom P, Barker J: Multiple sclerosis in rural Norway; its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952, 246: 721-28
- ⁹ Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H: Nutrition, latitude and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol* 1995, 142: 733-737
- ¹⁰ Harbige LS, Sharief MK: Polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br J Nutr* 2007, 98: 46-53
- ¹¹ Swank RL, Goodwin JW: How saturated fats may be a causative factor in multiple sclerosis and other diseases. *Nutrition* 2003, 19: 478
- ¹² Ascherio A, Munger KL: Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part 2: Noninfectious Factors. *Ann Neurol* 2007, 61:504-513
- ¹³ Drevon CA: Fettstoffer. I: Bjørneboe GEA, Drevon CA (red.): *Mat og medisin*. ISBN 82-7634-241-8, Høyskoleforlaget, Kristiansand, Norge 1999, s 140-169
- ¹⁴ Coo H, Aronson KJ: A systematic review of secular potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004, 23: 1-12
- ¹⁵ Farinotti M, Simi S, Di Pietrantonj C, McDowell N, Brait L, Lupo D, Filippini G: Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004192. DOI: 10.1002/14651858.Cd004192.pub2.
- ¹⁶ Millar JHD, Zilkha KJ, Langman MJS, Payling Wright H, Smith AD, Belin J, Thompson RHS: Double blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *British Medical Journal* 1973, 1: 765-768
- ¹⁷ Bates D, Fawcett PRW, Shaw DA, Weightman D: Trial of polyunsaturated fatty acids in non-relapsing multiple sclerosis. *British Medical Journal* 1977, 2: 932-933
- ¹⁸ Bates D, Fawcett PRW, Shaw DA, Weightman D: Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *British Medical Journal* 1978, 2: 1390-1391
- ¹⁹ Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA et al.: A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1989, 52: 18-22
- ²⁰ Paty DW, Cousin HK, Read S, Adlakha K: Linoleic acid in multiple sclerosis: failure to show any therapeutic benefit. *Acta Neurol Scand* 1978, 58: 53-58
- ²¹ Dworkin RH, Bates D, Millar JH, Paty DW: Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double-blind trials. *Neurology* 1984, 34: 1441-1445
- ²² Weinstock-Guttman B, Baier M, Youngmin P, Feishter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Meksawan K, Deinehart S, Pendegast D, Awad AB, Ramanathan M, Munschauer F, Rudick R: Low fat dietary intervention with n-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005, 73: 397-404
- ²³ Nordvik I, Myhr K-M, Nyland H, Bjerve KS: Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000, 102: 143-149
- ²⁴ Zhang SM, Willett WC, Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A: Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000, 152: 1056-1064
- ²⁵ Swank RL, Goodwin J: Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition* 2003, 19:161-162
- ²⁶ Swank RL, Dugan BB: Effect of low saturated diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* 1990, 336: 37-39

-
- ²⁷ Undurtti ND: Is there a role for saturated long-chain fatty acids in multiple sclerosis? *Nutrition* 2003, 19:163-168
- ²⁸ Harbige LS, Yeatman N, Amer S, Crawford MA: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by a novel source of γ -linolenic acid. *Br J Nutr* 1995, 74: 701-715
- ²⁹ Meade CJ, Mertin J, Sheena J, Hunt R: Reduction by linoleic acid of the severity of experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig. *J Neurol Sci* 1978, 35: 291-308
- ³⁰ Koch H, Ramsaransing GSM, Fokkema R, Heersema DJ, De Keyser J: Erythrocyte membrane fatty acids in benign and progressive forms of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006, 244: 123-126
- ³¹ Liuzzi GM, Latronico T, Rossano R, Viggiani S, Fasano A, Riccio P: Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on MMP-9 release from microglial cells-implications for complementary multiple sclerosis treatment. *Neurochem Res* 2007, 32:2184-2193
- ³² Pedersen JI: Vitamin D. I: Børneboe GEA, Drevon CA (red.): *Mat og medisin*. ISBN 82-7634-241-8, Høyskoleforlaget, Kristiansand, Norge 1999, s 238-248
- ³³ Sosial- og helsedirektoratet: *Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet*. Oslo 2005.
- ³⁴ Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S: Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem* 2008, doi: 10.1002/jbc.21858
- ³⁵ Kampman MT, Brustad M: Vitamin D: A candidate for the environmental effect in multiple sclerosis-observations from Norway. *Neuroepidemiology* 2008, 30: 140-146
- ³⁶ Hayes CE: Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000, 59: 531-535
- ³⁷ Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI: Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the arctic circle. *J Neurol* 2007, 254: 471-477
- ³⁸ Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R: Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J. Neuroimmunol.* 2007, doi:10.1016/j.jneuroim.2007.11.014
- ³⁹ Cantorna MT: Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006, 92: 60-64
- ⁴⁰ Fukazawa T, Yabe I, Kikuchi S, Sasaki H, Hamada T, Miyasaka K, Tashiro K: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. *J Neurol Sci* 1999, 166: 47-52
- ⁴¹ Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Yabe I, Tashiro K: No association of vitamin D-binding protein gene polymorphism in Japanese patients with MS. *J Neuroimmunol* 2002, 127: 177-179
- ⁴² Cantorna MT, Mahon BD: Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004, 229: 1136-1142
- ⁴³ Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006, 296: 2832-2838
- ⁴⁴ Kragt JJ, van Amerongen BM, Killestein J, Dijkstra CD, Uitdehaag BMJ, Polmari CH, Lips P: Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Multiple sclerosis* 2008, 00: 1-7
- ⁴⁵ Van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, Butzkueven H, McMichael AJ: Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007, 254: 581-590
- ⁴⁶ Smolders J, Menheere P, Damoiseaux J, Hupperts R: Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008, 00: 1-5
- ⁴⁷ Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004, 62: 60-65
- ⁴⁸ Mark BL, Carson JAC: Vitamin D and autoimmune disease-implications for practice from the multiple sclerosis literature. *J Am Diet Assoc* 2006, 106: 418-424
- ⁴⁹ Brown SJ: The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2006, 40: 1158-61
- ⁵⁰ Goldberg P: Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Medical hypotheses* 1986, 21: 193-200
- ⁵¹ Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT: Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Journal of Neuroimmunology* 2003, 134: 128-132
- ⁵² Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GPA, Kremenchutzky M, Ebers GC: A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76: 1294-1296
- ⁵³ Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF: 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 7861-7864
- ⁵⁴ Lemire JM, Archer DC: 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991, 87: 1103-1107

-
- ⁵⁵ Spach KM, Hayes CE: Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *The Journal of Immunology* 2005, 175: 4119-4126
- ⁵⁶ Borch-Ionsen B; Jern. I: Bjørneboe GEA, Drevon CA (red.): *Mat og medisin*. ISBN 82-7634-241-8, Høyskoleforlaget, Kristiansand, Norge 1999, s 335-352
- ⁵⁷ Abo-Krysha N, Rashed L: The role of iron dysregulation in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008, 14: 602-608
- ⁵⁸ Ramagopalan SV et al.: Mutations in the hemochromatosis gene and the clinical outcome of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2008, doi:10.1016/j.jneuroim.2008.06.036
- ⁵⁹ Schwarz S, Leweling H: Multiple sclerosis and nutrition. *Multiple sclerosis* 2005, 11: 24-32
- ⁶⁰ Van Rensburg et al.: Iron and the folate-vitamin B12-methylation pathway in multiple sclerosis. *Metab Brain Dis* 2006, 21: 121-137
- ⁶¹ Sfagos C et al.: Serum ferritin, transferrin and soluble transferrin receptor levels in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2005, 11: 272-275
- ⁶² Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y: Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2005, 233: 93-97
- ⁶³ Bowling AC, Stewart TM: Current complementary and alternative therapies for multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology* 2003, 5: 55-68
- ⁶⁴ Haghidi AB, Ansari N, Mokhtari M, Geramizadeh B, Lankarani KB: Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007, 109: 651-653
- ⁶⁵ Di Marco R, Mangano K, Quattrocchi C, Amato F, Nicoletti F, Buschard K: Exacerbation of protracted-relapsing experimental allergic encephalomyelitis in DA rats by gluten-free diet. *APMIS* 2004, 112: 651-655
- ⁶⁶ Schreibelt G, van Horssen J, van Rossum S et al.: Therapeutic potential and biologic role of endogenous antioxidant enzymes in multiple sclerosis pathology. *Brain Research reviews* 2007, 56: 322-330
- ⁶⁷ Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatestein B, Morriset R: Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *International Journal of Epidemiology* 1998, 27: 845-852
- ⁶⁸ Van Meeteren ME, Teunissen CE, Dijkstra CD, van Tol EAF: Antioxidants and polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005, 59: 1347-1361
- ⁶⁹ Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH: Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004, 58: 1095-1109